

PUB-NO: WO000074478A1

DOCUMENT-IDENTIFIER: WO 74478 A1

TITLE: METHOD AND DEVICE FOR REARING
INSECTS, ESPECIALLY FOR
OBTAINING A SECRETION FROM FLY LARVAE
FOR THERAPEUTIC
APPLICATION

PUBN-DATE: December 14, 2000

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

FLEISCHMANN, WILHELM

COUNTRY

DE

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

FLEISCHMANN WILHELM

COUNTRY

DE

APPL-NO: EP00005132

APPL-DATE: June 6, 2000

PRIORITY-DATA: DE19925996A (June 8, 1999)

INT-CL (IPC): A01K067/033

EUR-CL (EPC): A61K035/64

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Dezember 2000 (14.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/74478 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A01K 67/033 (74) Anwalt: WESTPHAL MUSSGNUMG & PARTNER;
Waldstr. 33, 78048 Villingen-Schwenningen (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05132 (81) Bestimmungsstaaten (national): AU, CN, JP, KR, US.
- (22) Internationales Anmeldedatum:
6. Juni 2000 (06.06.2000) (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
199 25 996.8 8. Juni 1999 (08.06.1999) DE
- (71) Anmelder und
(72) Erfinder: FLEISCHMANN, Wilhelm [DE/DE]; Wiesel-
weg 26, 74321 Bietigheim-Bissingen (DE).
- Veröffentlicht:
— Mit internationalem Recherchenbericht.
— Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen.
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR REARING INSECTS, ESPECIALLY FOR OBTAINING A SECRETION FROM FLY
LARVAE FOR THERAPEUTIC APPLICATION

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR AUZUCHT VON INSEKTEN, INSBESONDERE FÜR DIE
GEWINNUNG DES SEKRETS VON FLIEGENLARVEN FÜR DIE THERAPEUTISCHE APPLIKATION

(57) Abstract: The invention relates to the rearing of insects, especially for the therapeutic application of the secretion of fly larvae (maggots). The eggs of the flies are stored and/or transported in a container under conditions that inhibit their development. For the application, the eggs are removed from the development-inhibiting conditions and placed under conditions in which they can be reared and fed so that the maggots hatch out, grow and secrete the secretion to be applied.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Aufzucht von Insekten, insbesondere für die therapeutische Applikation des Sekrets von Fliegenlarven (Maden). Die Eier der Fliege werden unter die Weiterentwicklung der Eier hemmenden Bedingungen in einem Behälter gelagert und/oder transportiert. Für die Applikation werden die Eier aus diesen entwicklungshemmenden Bedingungen in Brut- und Ernährungsbedingungen gebracht, so dass die Maden schlüpfen, wachsen und das zu applizierende Sekret absondern.

WO 00/74478 A1

5

Beschreibung

- 10 Verfahren und Vorrichtung zur Aufzucht von Insekten, insbesondere für die Gewinnung des Sekrets von Fliegenlarven für die therapeutische Applikation

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Vorrichtung zur
15 Aufzucht von Insekten, insbesondere für die Gewinnung des Sekrets von Fliegenlarven (Maden) für die therapeutische Applikation.

Zur Behandlung von Wundinfektionen und Wunden, die abgestorbenes Gewebe enthalten, z. B. zur Behandlung der diabetischen Gangrän, werden Fliegenlarven, sogenannte Maden eingesetzt, insbesondere Larven von Dipteren aus den Familien der Muscidae, Sarcophaginae und Calliphoridae (zum Beispiel Lucilia, Schmeißfliege). Die Maden werden für eine gewisse
25 Zeit, z. B. etwa drei Tage, in die schwer therapierbare Wunde eingesetzt. Es hat sich gezeigt, dass die Maden in dieser Zeit abgestorbenes Gewebe in der Wunde entfernen, bakterielle Entzündungen beseitigen und die Wundheilung stimulieren. Diese Wirkung wird insbesondere durch das von den Maden abgesonderte Verdauungssekret hervorgerufen. Durch dieses Sekret
30 wird abgestorbenes Gewebe verflüssigt, so dass es von den Maden als Nahrung aufgenommen werden kann. Das Sekret hat zusätzlich eine stark bakterizide Wirkung und fördert die Wundheilung.

35

Bei dieser Behandlungsmethode ist es notwendig, lebende Maden zur Verfügung zu haben, die in die Wunde appliziert werden

und das heilsame Sekret absondern. Dadurch ergibt sich für die Anwendung dieser Methode ein erhebliches logistisches Problem. Da die zeitliche Dauer des aktiven Madenstadiums, in welchem das heilsame Sekret abgesondert wird, relativ kurz
5 ist und nur einige wenige Tage dauert, ist es notwendig, die Maden unmittelbar vor der Applikation von dem Hersteller, bei welchem die Maden gezüchtet werden, zu dem Anwender zu transportieren. Dies macht eine exakte zeitliche Planung notwendig. Außerdem sind die Maden relativ empfindlich und müssen
10 während des Transports mit Luft und Nahrungsstoffen versorgt werden. Aufgrund dieser Schwierigkeiten ist die Fliegenlarven-Therapie in ihren Einsatzmöglichkeiten begrenzt und kann sich nicht in der wünschenswerten Weise durchsetzen.

15 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren und eine Vorrichtung zur Verfügung zu stellen, durch welche die Aufzucht von Insekten kontrollierbar erfolgen kann und insbesondere die therapeutische Applikation des Fliegenlarven-Sekrets vereinfacht und erleichtert wird.

20 Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch ein Verfahren mit den Merkmalen des Anspruchs 1 sowie durch eine Vorrichtung mit den Merkmalen des Anspruchs 13.

25 Vorteilhafte Ausführungen der Erfindung sind in den rückbezogenen Unteransprüchen angegeben.

Der wesentliche Gedanke der Erfindung besteht darin, die Aufzucht der Insekten in einem abgeschlossenen Biotop unter ex-
30 akt definierten Umgebungsbedingungen durchzuführen, durch welche der Entwicklungszyklus gezielt beeinflusst werden kann. Hierdurch ist es möglich, die Entwicklung und das Verhalten der Insekten unter gezielt geänderten physikalischen, chemischen, biochemischen und biologischen Bedingungen zu
35 studieren und für die medizinisch-therapeutische und pharmazeutische Nutzung zu beeinflussen. Hierbei kann der zeitliche Ablauf des Entwicklungszyklus durch Änderung der Bedingungen

gesteuert, das heißt verzögert oder beschleunigt werden. Außerdem können durch gezielte Einflussnahme die Qualität und die Ausbeute gesteigert werden.

- 5 Bei der Anwendung des Verfahrens zur Gewinnung des Sekrets von Fliegenlarven für die therapeutische Applikation besteht ein wichtiger Aspekt darin, die Entwicklung der Fliegenlarven im Eistadium zu stoppen und die Eier unter entwicklungshemmenden Bedingungen zu lagern und/oder zu transportieren. Bei
10 dem Hersteller, der die Fliegen züchtet, werden die Fliegen-eier separiert und vorzugsweise desinfiziert, so dass sie ausreichend steril sind. Die sterilen Eier werden in einem abgeschlossenen Biotop, zum Beispiel einem Behälter eingeschlossen, in welchem die Weiterentwicklung der Eier hemmende
15 Bedingungen geschaffen oder aufrechterhalten werden. Solche Bedingungen können darin bestehen, dass die Eier gekühlt werden und/oder in einer entfeuchteten Atmosphäre gelagert werden. Weiter können die Eier in einer sauerstoffarmen Atmosphäre gelagert werden, indem der Behälter beispielsweise
20 evakuiert wird oder mit einem Inertgas gefüllt wird. Es sind auch reversible chemische/biochemische Einwirkungen (zum Beispiel Neb-TMOF) möglich, die für eine definierte Zeitspanne zur Oostase führen. Diese Maßnahmen können einzeln oder in Kombination angewendet werden. Unter diesen entwicklungshem-
25 menden Bedingungen können die widerstandsfähigen Eier über eine längere Zeitspanne lebensfähig gehalten werden. Dies ermöglicht es, die Eier bei dem Hersteller über eine gewisse Zeitspanne auf Lager zu halten. Weiter können die Eier unter diesen Bedingungen in einfacher Weise zu dem Anwender trans-
30 portiert werden, ohne Schaden zu nehmen. Auch bei dem Anwender, z. B. in einer Klinik kann ein gewisser Vorrat der Eier über eine gewisse Zeitspanne gelagert werden, so dass der jeweils aktuelle Bedarf gedeckt werden kann.
- 35 Soll das Madensekret appliziert werden, so wird bei dem Anwender die Weiterentwicklung der Eier in das Larvenstadium wieder in Gang gesetzt. Hierzu werden die entwicklungshemmen-

den Bedingungen beseitigt und die Eier werden Brutbedingungen ausgesetzt, so dass sie sich weiterentwickeln und innerhalb kurzer Zeit die Maden schlüpfen. Da die Eier beim Hersteller steril gemacht sind, sind auch die schlüpfenden Maden steril und können problemlos eingesetzt werden.

Es ist auch möglich, den künstlich geschaffenen, mikrobiologisch abgeschlossenen Lebensraum gezielt mit Mikroorganismen zu besiedeln, um die Wirksamkeit der Maden und ihres mikrobiologisch modifizierten Sekrets zu erhöhen oder zu verändern.

Die Maden können in bekannter Weise unmittelbar in die Wunde eingesetzt werden, wobei sie nach einer gewissen Einwirkungszeit wieder aus der Wunde entfernt werden müssen. In einer Abwandlung werden die Maden in einem Applikationsbehälter in die Wunde eingebracht. Ein solcher Applikationsbehälter weist eine flüssigkeitsdurchlässige Wandung auf, die jedoch für die in dem Applikationsbehälter eingeschlossenen Maden undurchlässig ist. Beispielsweise kann der Applikationsbehälter ein flexibler Beutel mit einer netzartigen Wandung sein. Das von den Maden abgesonderte Sekret kann durch die Wandung des Applikationsbehälters hindurchtreten und in die Wunde gelangen. Das durch das Sekret aufgelöste Wundgewebe kann ebenfalls durch die Wandung des Applikationsbehälters hindurchtreten und von den Maden aufgenommen werden. Ein solcher Applikationsbehälter hat den Vorteil, dass die Maden und damit das von diesen abgesonderte Sekret gezielter lokalisiert appliziert werden können. Außerdem können die Maden zusammen mit dem Applikationsbehälter in einfacher Weise wieder aus der Wunde entfernt werden.

Schließlich ist es auch möglich, die Maden mit einer porösen Wundeinlage in Kontakt zu bringen, die sich mit dem von den Maden abgesonderten Sekret vollsaugt. In diesem Falle wird die mit dem Sekret gesättigte Wundeinlage in die Wunde

appliziert. Dies hat den Vorteil, dass die Wundeinlage zeitlich und räumlich von den Maden getrennt appliziert werden kann, was die Verwendung vereinfacht und die bei den Patienten gelegentlich bestehende Ablehnung gegenüber lebenden Maden vermeidet.

Vorzugsweise erfolgt das Bebrüten der Eier bis zum Schlüpfen der Maden in einem Brutbehälter. In diesen Brutbehälter werden die Eier eingebracht und bei einer Temperatur zwischen 20 und 40° C bebrütet. Der Brutbehälter ist mit ausreichend Nährsubstanzen und Luft für die schlüpfenden Larven versehen, so dass diese sich bis zu dem Larvenstadium entwickeln können, in welchem sie das therapeutisch wirkende Sekret absondern. Dieser Brutbehälter ist vorzugsweise als Beutel aus einer Kunststofffolie hergestellt und enthält gegebenenfalls bereits ein saugfähiges Material zur Aufnahme der produzierten Wirksubstanzen unter sterilen oder mikrobiologisch kontrollierten Bedingungen.

In einer zweckmäßigen Ausführung können die Eier in dem Applikationsbehälter eingeschlossen in den Brutbehälter eingesetzt werden. Die kleinen Eier werden durch den Brutbehälter in dem Applikationsbehälter gehalten, so dass sie nicht durch dessen netzartige Wandung herausfallen. Wenn die Larven aus den Eiern schlüpfen, können sie die Nährstoffe aus dem Brutbehälter aufnehmen und wachsen in dem Applikationsbehälter zu der Größe heran, bei der sie das therapeutisch wirkende Sekret absondern. Bei dieser Größe können sie nicht mehr durch die netzförmige Wand des Applikationsbehälters hindurchschlüpfen. Der Applikationsbehälter kann nun aus dem Brutbehälter entnommen bzw. der Brutbehälter von dem Applikationsbehälter entfernt werden, so dass die Maden mit dem Applikationsbehälter direkt in die Wunde eingebracht oder mit einer porösen Wundeinlage in Verbindung gebracht werden können.

In einer für den Anwender besonders einfachen Ausführung werden die Eier bereits beim Hersteller in die Brutbehälter eingebracht und in den Brutbehältern zunächst für die Lagerung und den Transport unter entwicklungshemmenden Bedingungen gehalten. Die Brutbehälter werden hierzu evakuiert oder mit einem entfeuchteten Inertgas gefüllt oder chemisch/biochemisch oostatisch manipuliert. Ebenso oder gegebenenfalls zusätzlich können die Brutbehälter für die Lagerung und den Transport in einen Kühlbehälter eingebracht und gekühlt werden.

10

Sollen die Maden appliziert werden, so werden in den Brutbehältern Brutbedingungen geschaffen. Hierzu werden die Brutbehälter mit den Eiern in eine warme Umgebung gebracht. Den Brutbehältern werden sauerstoffhaltige Luft, die für die schlüpfenden Larven notwendige Nährlösung und gegebenenfalls aktivierende chemische oder biochemische Faktoren (zum Beispiel Peptidasen) zugeführt. Zum Zuführen von Sauerstoff kann die Wandung des Brutbehälters mit einer Kanüle punktiert werden oder einen Port enthalten. Gegebenenfalls können auf diese Weise auch die notwendige Nährlösung und gegebenenfalls die oostatischen Einflüsse deaktivierenden Substanzen in den Brutbehälter eingebracht werden. Eine für den Anwender besonders bequeme Möglichkeit besteht darin, Luft, Nährlösung und sonstige Substanzen bereits herstellerseitig innerhalb des Brutbehälters in geschlossenen Beuteln oder geschlossenen Ampullen unterzubringen, die dann von dem Anwender zerstört werden, damit Luft und Nährlösung, sowie gegebenenfalls chemische, biochemische und mikrobiologische Komponenten frei in den Brutbeuteln austreten, das Schlüpfen fördern und von den geschlüpften Maden aufgenommen werden können.

30

Werden die Fliegen im Eistadium zu dem Anwender transportiert, so dass die Maden für die Applikation des Sekrets bei dem Anwender schlüpfen, so werden die Maden in der Regel vernichtet, sobald sie aus der Wunde entfernt sind oder das Sekret auf die Wundeinlage abgesondert haben.

35

Beim Hersteller wird vorzugsweise mit einem Stammbestandteil der Insekten der vollständige Entwicklungszyklus in dem zeitlich modifizierbaren und kontrollierbaren Biotop durchgeführt. Nach dem Schlüpfen der Maden werden diese gegebenenfalls zur Gewinnung des Sekrets genutzt, welches dann in applizierbarer Form für den Anwender zur Verfügung gestellt wird oder zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden kann. Am Ende des Larvenstadiums werden in dem Biotop dann die für die Verpuppung notwendigen Umgebungsbedingungen hergestellt, zum Beispiel trockene Luftverhältnisse. Die Maden verpuppen sich dann, so dass eine neue Generation von Insekten schlüpft, die wiederum zur Eiablage unter sterilen Bedingungen genutzt wird. Die Aufzucht der Insekten vom Ei bis zur geschlüpften Fliege unter zeitlich steuerbaren und kontrollierbaren Bedingungen gibt dem Hersteller die Möglichkeit, die Produktion der Maden bzw. des Madensekrets zeitlich und mengenmäßig der Marktnachfrage anzupassen. Außerdem können die Insektenstämme züchterisch beeinflusst werden, um eine Produktions- und Qualitätssteigerung zu erzielen. Schließlich ist eine gezielte mikrobiologische Einflussnahme auf das abgeschlossene Entwicklungsbiotop möglich, so dass ein therapeutischer Synergieeffekt von zum Beispiel gezielt zugegebenen Bakterien und dem von den Maden abgesonderten Sekret bewirkt werden kann.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Aufzucht von Insekten, insbesondere zur Gewinnung des Sekrets von Fliegenlarven (Maden) für die therapeutische Applikation, wobei die Entwicklung der Insekten zumindest vom Eistadium bis zum Madenstadium in einem abgeschlossenen Biotop abläuft, in welchem die Entwicklung bestimmende Bedingungen gesteuert beeinflusst werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei durch Erzeugung, Aufrechterhaltung und Beseitigung entwicklungshemmender Bedingungen in dem Biotop die zeitliche Dauer des Eistadiums für die Lagerung und/oder den Transport gesteuert wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Eier unter den entwicklungshemmenden Bedingungen zu dem Anwender transportiert werden und wobei zur Vorbereitung der Applikation bei dem Anwender die entwicklungshemmenden Bedingungen beseitigt und Brutbedingungen hergestellt werden, so dass die Maden schlüpfen und sich zu dem das Sekret für die Applikation absondernden Madenstadium entwickeln.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei beim Hersteller der gesamte Entwicklungszyklus von der Eiablage über das Schlüpfen der Larven, deren Heranwachsen und Verpuppung bis zum Schlüpfen der ausgewachsenen Insekten und zur erneuten Eiablage in dem abgeschlossenen Biotop abläuft und wobei gegebenenfalls das während des Madenstadiums abgesonderte Sekret für die Applikation gewonnen wird.
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Eier steril in dem Biotop eingeschlossen werden.

6. Verfahren nach Anspruch 2, wobei die die Weiterentwicklung der Eier hemmenden Bedingungen ein Kühlen und/oder ein Entfeuchten und/oder ein Evakuieren und/oder eine Inertgasatmosphäre und/oder chemische oder biochemische Hemmstoffe einzeln oder in Kombination umfassen.
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das abgeschlossene Biotop in einem Behälter erzeugt und aufrechterhalten wird.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Eier in einem Brutbehälter den Brutbedingungen ausgesetzt werden.
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Eier in einen für das Sekret durchlässigen, für die geschlüpften Maden jedoch undurchlässigen Applikationsbehälter eingesetzt sind, während sie den Brutbedingungen ausgesetzt werden.
10. Verfahren nach Anspruch 8 und 9, wobei der Applikationsbehälter in den Brutbehälter eingeschlossen ist.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei das Sekret von den Maden direkt in die Wunde appliziert wird.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei das von den Maden abgesonderte Sekret von einer porösen Wundeinlage aufgenommen wird, die in die Wunde appliziert wird.
13. Vorrichtung zur Gewinnung des Sekrets von Fliegenlarven (Maden) für die therapeutische Applikation, mit einem Behälter zur Aufnahme der Eier der Fliege unter die Weiterentwicklung der Eier hemmenden Bedingungen.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13,
g e k e n n z e i c h n e t d u r c h einen Brutbe-
hälter, in welchem Brutbedingungen für die Eier auf-
rechterhalten oder erzeugt werden.
- 5
15. Vorrichtung nach Anspruch 13 oder 14,
g e k e n n z e i c h n e t d u r c h einen Applika-
tionsbehälter, in welchen die Eier eingesetzt werden und
in welchem die Eier unter Brutbedingungen gehalten wer-
den, wobei die Wandung des Applikationsbehälters für
10 Flüssigkeiten durchlässig, für die geschlüpften Maden
jedoch undurchlässig ist.
16. Vorrichtung nach Anspruch 15,
15 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass der
Applikationsbehälter eine flexible netzartige Wandung
aufweist.
17. Vorrichtung nach Anspruch 14 und 15,
20 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass der
Applikationsbehälter in dem Brutbehälter eingeschlossen
ist.
18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 14 bis 17,
25 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass der
Brutbehälter ein Kunststofffolienbeutel ist.
19. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 bis 18,
30 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass ein
oder mehrere Brutbehälter mit eingeschlossenen Eiern in
dem Behälter aufgenommen sind, in welchem die entwick-
lungshemmenden Bedingungen aufrechterhalten sind.
20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 bis 18,
35 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass in den
Brutbehältern zunächst die entwicklungshemmenden Bedin-
gungen herstellbar und aufrechterhaltbar sind und bei

Bedarf in Brut- und Ernährungsbedingungen umwandelbar sind.

21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 bis 20,
5 d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass Luft
und/oder Nährlösung und/oder chemische/biochemische/mi-
krobiologische Komponenten durch die Wandung des Brut-
behälters, insbesondere mittels einer Kanüle zuführbar
sind.
- 10 22. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 bis 20,
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, dass Luft
und/oder Nährlösung und/oder chemische, biochemische,
mikrobiologische Komponenten in geschlossenen von außen
15 zerstörbaren Vorratsbehältern in dem Brutbehälter einge-
schlossen oder an ihm angebracht sind.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/05132

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A01K67/033

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A01K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 26633 A (DIKLA INTERNATIONAL) 12 October 1995 (1995-10-12) page 4, line 5 -page 5, line 25 ---	1,2,6-8, 13,14
X	WO 92 11760 A (SILINGARDI ANDREA ;SILINGARDI MATTEO (IT)) 23 July 1992 (1992-07-23) abstract ---	1,2,6,13
A	---	15-18
X	CN 1 213 497 A (SI XIN) 14 April 1999 (1999-04-14) abstract ---	1,5
	--- -/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 September 2000

Date of mailing of the international search report

06. 10. 2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

von Arx, V.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/05132

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE EPODOC [Online] EUROPEAN PATENT OFFICE, THE HAGUE, NL; CN-A-1142887, 19 February 1997 (1997-02-19) WUHAN SHENCHONGZHENQI HEALTH: XP002147657 abstract</p> <p>---</p>	1
A	<p>GB 1 594 721 A (GRANT) 5 August 1981 (1981-08-05) -----</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 00/05132

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11 12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Rule 39.1 (iv) - Method for treating the human or animal body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/05132

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9526633 A	12-10-1995	AU 2129695 A	23-10-1995
WO 9211760 A	23-07-1992	IT 1246018 B AU 1171692 A	07-11-1994 17-08-1992
CN 1213497 A	14-04-1999	NONE	
GB 1594721 A	05-08-1981	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05132

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A01K67/033

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A01K A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 95 26633 A (DIKLA INTERNATIONAL) 12. Oktober 1995 (1995-10-12) Seite 4, Zeile 5 -Seite 5, Zeile 25 ---	1,2,6-8, 13,14
X	WO 92 11760 A (SILINGARDI ANDREA ;SILINGARDI MATTEO (IT)) 23. Juli 1992 (1992-07-23) Zusammenfassung ---	1,2,6,13
A	---	15-18
X	CN 1 213 497 A (SI XIN) 14. April 1999 (1999-04-14) Zusammenfassung ---	1,5
	--- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

A Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. September 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06. 10. 2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

von Arx, V.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. .tionales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05132

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE EPODOC 'Online! EUROPEAN PATENT OFFICE, THE HAGUE, NL; CN-A-1142887, 19. Februar 1997 (1997-02-19) WUHAN SHENCHONGZHENQI HEALTH: XP002147657 Zusammenfassung</p>	1
A	<p>GB 1 594 721 A (GRANT) 5. August 1981 (1981-08-05)</p>	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/05132

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 11, 12
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. N. J. nales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05132

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9526633	A	12-10-1995	AU	2129695 A	23-10-1995
WO 9211760	A	23-07-1992	IT	1246018 B	07-11-1994
			AU	1171692 A	17-08-1992
CN 1213497	A	14-04-1999	KEINE		
GB 1594721	A	05-08-1981	KEINE		